



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

GABRIEL RODRIGUES DA SILVA

AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA

JOÃO PESSOA – PB

Outubro - 2018

GABRIEL RODRIGUES DA SILVA

**AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do curso de
Graduação em Farmácia da Universidade
Federal da Paraíba como exigência
parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Regina Piuvezam

JOÃO PESSOA – PB

Outubro – 2018

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586a Silva, Gabriel Rodrigues da.

AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS: UMA
REVISÃO DA LITERATURA / Gabriel Rodrigues da Silva. -
João Pessoa, 2018.
32 f. : il.

Orientação: MARCIA REGINA PIUVEZAM PIUVEZAM.
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Compostos Mesoiônico. 2. Atividade Antitumoral. 3.
Betaínas. I. PIUVEZAM, MARCIA REGINA PIUVEZAM. II.
Título.

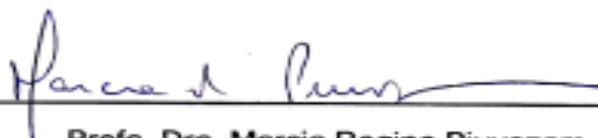
UFPB/BC

GABRIEL RODRIGUES DA SILVA

**AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPOSTOS
MESOIÔNICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do curso
de Graduação em Farmácia da
Universidade Federal da Paraíba como
exigência para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

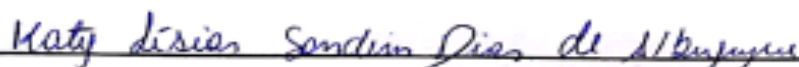
Aprovado em: 25 de outubro de 2018.



Prof. Dra. Marcia Regina Piuvezam
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Prof. Dra. Leônia Maria Batista
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Prof. Dra. Katy Lisias Gondim Dias de Albuquerque
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre estar comigo e me fortalecer nos momentos difíceis da vida. O Senhor Jesus é a minha fonte de vida e meu salvador.

Agradeço ao meu herói, amigo, protetor e grande sonhador desse projeto universitário que é o meu pai (saudades eternas). Eu sei que onde meu pai estiver estará torcendo e vibrando por cada ganho e realização. O senhor é um grande pai e nunca me esquecerei do que você fez por mim.

Agradeço a minha mãe por ser uma mulher guerreira e sempre buscar o melhor para seus filhos. Uma pessoa que sempre me ajuda e sonhou cada momento vivido nessa universidade e que torce para ver o meu sucesso.

Agradeço a minha família (Samuel, Tomé, Ezequiel, Hadassa, Regivânia, Diana, Flaviano, Rita, Didi) por sempre me ajudar e torcer por mim. Cada membro familiar teve a sua contribuição para a realização desse sonho. Foram muitas palavras confortantes, ajuda financeira e apoio para continuar a caminhada.

Agradeço aos meus professores do ensino médio (Dany, Monique, Cláudia, Amilton, Ione entre outros) que foram além da sua missão de ensinar e me mostraram novos horizontes a serem desbravados e ajudaram a fazer isso.

Agradeço ao meu grande amigo e irmão Eduardo, uma pessoa sem igual, que sempre esteve ali conversando, dando conselhos e orientando em algumas decisões. É um amigo que tenho uma grande estima.

Agradeço as minhas amigas Catarina e Isabelle que sempre estiveram comigo me auxiliando em tudo. Sou muito grato a Deus pela vida de vocês e as levo no meu coração.

Agradeço aos meus amigos Carlos, Joice, Anderson e Camyla que são pessoas presentes nos momentos ruins e bons e são amigos que sempre se prontificaram a me ajudar em tudo.

Agradeço a minha mãe científica e grande amiga professora Leônia que foi quem me deu a primeira oportunidade de crescimento intelectual nessa universidade e com o decorrer do tempo demonstrou que nossa relação era além de profissional. Uma pessoa de grande coração e que cuidou sempre quando eu precisei. Só tenho Gratidão.

Agradeço a minha orientadora e amiga professora Marcia que sempre confiou no meu trabalho e me oportunizou trabalhar no LIMFA e a desenvolver esse trabalho. Uma pessoa cheia de entusiasmo e que ama o que faz.

Agradeço a Ivoneide por ter cuidado tão bem de mim. Uma pessoa sempre preocupada comigo e uma grande amiga.

Agradeço aos meus colegas de curso por estarem presentes durante nossa caminhada por esse curso e por todos os momentos vivenciados juntos. Quero dizer que foi uma honra trabalhar com todos.

Agradecer aos meus amigos petianos e ao programa PET-Farmácia, pois nele fiz grandes amizades (Catarina, Isabelle, Camyla, Wênia, Dyego entre outros).

Agradecer a galera do Ehrlich – Amanda, Beatriz Calado, Beatriz, Allysson, Matias – por todos os conhecimentos compartilhados e por cada aprendizado. Quero dizer que vocês são os melhores.

Agradecer aos integrantes do LIMFA (Laboratório de Imunofarmacologia), pois me ajudaram e ensinaram diversas coisas.

Agradecer a cada professor, servidor, técnico e pessoas que durante essa caminhada contribuíram de alguma forma para o meu crescimento.

Agradecer as políticas públicas criadas por Lula e o seu governo.

Agradecer a UFPB por todo apoio e suporte.

SILVA, G. R. AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DOS COMPOSTOS MESOIÔNICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA. João Pessoa, 2018. 32 p. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

Os compostos mesoiônicos são substâncias sintéticas, pertencentes à classe das betaínas heterocíclicas, as quais são constituídas por um anel heterocíclico de cinco átomos, com estruturas planas e cujo átomo alfa está no mesmo plano do anel. Essas características acarretam interações com o DNA, proteínas e passagem através de membranas biológicas. Para a realização desse trabalho buscou-se artigos publicados no período de janeiro de 1997 a abril de 2018 nas principais bases de dados (Pubmed, NCBI, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e o Periódicos da CAPES), usando os descritores Compound, mesoionic, cancer, antitumor e activity. Encontrou-se quatro artigos que relatavam a atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos. O composto N-(4-cloro-3-nitrofenil)-sydnone (Syd1) apresentou atividade antineoplásica *in vitro* em linhagem celular de carcinossarcoma Walker-256 e diminuiu o peso e o volume do tumor, onde o carcinossarcoma foi transplantado. Em adição, o Syd1 também induziu aumento na expressão de proteínas pró-apoptóticas Bax, p53 e caspase-3 e reduziu a expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2, sem efeito hepatotóxico. Compostos mesoiônicos derivados do cloreto de 4-fenil-5-(4-x-cinamoil)-1,3,4-tiadiazolium-2-fenilamina (MI-D) em que o x sofreu substituições com diferentes radicais reduziram, *in vitro*, a viabilidade das células de melanoma humano dependente de concentração e de tempo e, essa atividade citotóxica relacionou-se com a inibição da adesão das células tumorais. Em outro estudo utilizando camundongos com o carcinoma de Ehrlich e com o sarcoma 180 (S180) observou-se uma redução significativa do tumor e do volume ascítico. Desta forma, constata-se que os compostos mesoiônicos apresentam atividade antineoplásica e são protótipos promissores no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Compostos Mesoiônico; Atividade Antitumoral; betaínas;

SILVA, G. R. ANTITUMORAL EVALUATION OF MESOIONIC COMPOUNDS: A REVIEW OF LITERATURE. João Pessoa, 2018. 32 p .Monograph (Term paper in Pharmacy) - Health Sciences Center, Federal University of Paraíba.

ABSTRACT

Mesoionic compounds are synthetic substances, heterocyclic betaines, composed by a heterocyclic ring of five atoms, with flat structures and whose alpha atom is in the same plane of the ring. These characteristics lead to interactions with DNA, proteins and diffusion through biological membranes. In order to perform this work, we searched for articles published in the period between January 1997 and April 2018 in the main databases (Pubmed, NCBI, SciELO, Science Direct, Google Academic and the Periodicals of CAPES), using the descriptors Compound, mesoionic , cancer, antitumor and activity. We found four articles reporting the antitumor activity of mesoionic compounds. The N-(4-chloro-3-nitrophenyl)-synenone (Syd1) compound showed *in vitro* antineoplastic activity in Walker-256 carcinosarcoma cell line and decreased tumor weight and volume, where the carcinosoma was transplanted. In addition, Syd1 also induced increased expression of pro-apoptotic Bax, p53 and caspase-3 proteins and reduced expression of the anti-apoptotic Bcl-2 protein, without hepatotoxic effect. Mesoionic compounds derived from 4-phenyl-5-(4-x-cinnamoyl)-1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamine (MI-D) chloride where the x underwent substitutions with different radicals reduced, *in vitro*, the viability of human melanoma cells depending on concentration and time, and the cytotoxic activity was related to the inhibition of tumor cell adhesion. In another study using Ehrlich carcinoma and sarcoma 180 (S180), mice where treated and exhibit a significant reduction of tumor and ascitic volume. Therefore, mesoionic compounds are shown to be promising prototypes in the treatment of cancer.

Keywords: Mesoionic Compounds; Activity Antitumor; betain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação genérica de um composto mesoiônico	17
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
HPV	Papiloma Vírus Humano
WHO	Organização Mundial da Saúde
MI-D	4-phenyl-5-(4-nitrocinnamoyl)-1,3,4thiadiazolium-2-phenylamine chloride
MTT	Método colorimétrico
MTT	[3(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5- difeniltetrazólio brometo]
SYD-1	3-[4-chloro-3-nitrophenyl]-1,2,3-oxadiazolium-5-olate

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.2. Epidemiologia do câncer	16
2.3. Os compostos mesoiônicos.....	17
3. OBJETIVOS.....	20
3.1. Objetivo Geral	20
3.2. Objetivos específicos	20
4. METODOLOGIA	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1. VIABILIDADE CELULAR	23
5.2. CRESCIMENTO CELULAR	25
5.3. ADESÃO CELULAR E MORFOLOGIA	25
5.4. MORTE CELULAR POR APOPTOSE E METABOLISMO	27
6. CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1. INTRODUÇÃO

Os compostos mesoiônicos são substâncias sintéticas pertencentes à classe das betaínas heterocíclicas, que por sua vez, são moléculas planas compostas por cinco átomos, com pelo menos uma cadeia lateral, apresentando momentos dipolo e o átomo α no mesmo plano do anel (OLIVEIRA et al, 1996). A combinação dessas características acarreta em interações com biomoléculas como DNA e proteínas e o seu caráter neutro possibilita a passagem destas substâncias através de membranas biológicas (KIER; ROCHE, 1967).

Os compostos mesoiônicos de uma maneira geral, têm sido alvo de diversos estudos por possibilitar aplicações farmacêuticas. Eles possuem estruturas únicas que favorecem grande diversidade de atividades biológicas, como propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, antibióticas, antifúngica e antitumoral (LIRA, 2004).

O câncer é um termo genérico utilizado para designar a enfermidade na qual as células do organismo se dividem de forma anormal e descontrolada podendo chegar a invadir outros tecidos. Existem mais de 200 doenças reunidas na categoria de câncer e que, apesar de compartilharem características em comum, são extremamente diferentes em relação à sua origem histopatológica, genética, progressão, agressividade, prognóstico e tratamento (SAITO et al., 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a segunda maior causa de morte no mundo sendo responsável por 1 em cada 6 mortes, causando assim, o aumento nos gastos do setor público, diminuição da qualidade de vida, problemas emocionais e percas familiares. Os tipos de cânceres mais comuns são os de mama, próstata, pele, pulmão, colorretal e de útero, sendo que apresentam distribuição diferente a depender do gênero (WHO, 2018).

Por isso, em virtude da complexidade e importância do tema em questão, o avanço e incentivo nos estudos de moléculas com potencial antitumoral se fazem cruciais para o avanço da ciência e do bem-estar da sociedade de um modo geral. Desta forma, nesse estudo analisamos e discutimos alguns estudos

relacionados à utilização de compostos mesoiônicos com potencial citotóxico e antitumoral.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. O câncer

O termo câncer relaciona-se ao conjunto de doenças caracterizadas pelo o crescimento desordenado de células, sendo que essas podem invadir os tecidos e órgãos, atingindo a corrente sanguínea e espalhando-se (metástase) para outros locais do corpo. As células do câncer são muito agressivas e incontroláveis, culminando com o desenvolvimento de tumores ou neoplasias chamadas de malignas. As neoplasias são a proliferação anormal do tecido que foge total ou parcial do controle de divisão celular. As neoplasias malignas são caracterizadas pelo crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo. Tem graus variados de diferenciação e, com isso, guardam poucas semelhanças com as células que lhe originaram (INCA, 2017).

Em contrapartida, o tumor benigno é simplesmente um aglomerado de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido de origem. Podem provocar compressão dos órgãos vizinhos e, geralmente, formam uma cápsula fibrosa. Esse tipo de tumor apresenta risco mínimo à vida (INCA, 2017).

No desenvolvimento do câncer, as células normais acabam perdendo o controle sobre a morte celular (apoptose) e, assim, proliferando com erros em suas estruturas que difere da homeostase do organismo. Uma das características evidenciadas nessa enfermidade é o descontrole na reprodução celular, ou seja, uma única célula “defeituosa” é capaz de originar várias outras e nos casos dos tumores malignos a anaplasia, que é a formação de células diferentes à do tecido (GALLUPO, 2015).

Contudo, para a instalação de uma neoplasia, seja ela maligna ou benigna, são necessários que ocorram alguns eventos e/ou exposição a agentes capazes de alterar a bioquímica e genética da célula. Esses eventos estão relacionados com fatores genéticos, ambientais, hábitos de vidas entre outros. O estilo de vida e o meio ambiente são vistos como os que mais influenciam para o surgimento de neoplasias (PORTUGAL, 2012).

São relatados na literatura que a exposição a algumas espécies de microorganismos, a exemplos dos vírus da hepatite C e Papiloma vírus humano (HPV), podem ocasionar desarranjo no controle genético da célula por interferência no DNA e assim causar uma mutação cancerígena. Alguns agentes físicos (ex. radiação) e químicos (ex. xilol, ácido carbólico do fumo) também podem provocar alterações celulares que induzam o desenvolvimento de células cancerosas. Além disso, o uso de certas substâncias como cigarro e álcool são fatores que pré-dispõem ao surgimento de alguns tipos de cânceres (WHO, 2011).

Após a instalação dessa enfermidade, os indivíduos apresentam redução da qualidade de vida em virtude da diminuição das defesas imunológicas, terapia com antineoplásicos, complicações associadas (depressão, hipertensão, fraturas) e metástases (invasão das células cancerosas a outros órgãos diferentes ao afetado inicialmente) (EDWARDS, 2013).

Para o diagnóstico do câncer são observados os sintomas clínicos do indivíduo, histórico familiar e exames complementares. Atualmente, a medicina conta com um arsenal de exames que minimizam o tempo na descoberta dessa enfermidade, sendo alguns como: tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografias, mamografia, exame citopatológico, Pet Scan (Tomografia por emissão de pósitrons) e biopsia utilizados na prática médica (PAIVA et al., 2009).

Após o diagnóstico, o indivíduo deverá ser avaliado para saber qual o melhor tratamento, levando em consideração o tipo de câncer, a idade do indivíduo, o grau de invasão em outros órgãos, o estado de saúde e a localização do tumor. Os tratamentos podem ser tanto farmacológicos como não farmacológicos, de modo que a escolha é realizada pelo médico juntamente com o paciente (INCA, 2018).

No tratamento do câncer diversas abordagens são utilizadas com o intuito de tratar a doença. A quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia, transplante de medula óssea, crioterapia e fotodinâmica são algumas delas e essas podem ser usadas de maneira isolada ou combinadas a depender do

critério médico e de protocolos para cada tipo de câncer (SAFARZADEH; SHOTROBONI; BARADARAN, 2014).

Os medicamentos utilizados na quimioterapia para o controle do desenvolvimento do câncer são os antineoplásicos. Esses fármacos apresentam diversos mecanismos de ação e possuem boa efetividade terapêutica a depender do tipo de câncer e estágio da doença. Esses medicamentos podem bloquear a síntese de DNA, causar a sua destruição e impedir a replicação, além disso, podem agir nos microtúbulos, bloquear receptores e existem os anticorpos monoclonais que agem especificamente em elementos cruciais no câncer (ex. trastuzumab para câncer de mama que hiper expressam ao receptor Her-2). Por isso, quanto mais cedo começar o tratamento maiores são as chances de remissão da enfermidade (RANG et al., 2012).

O principal objetivo da terapia antineoplásica é a destruição das células tumorais com a preservação das células normais do organismo. Contudo, como as células cancerosas são fenotipicamente parecidas com as células do tecido, os antineoplásicos agem de forma inespecífica, causando a morte das células que estão em constante divisão (gastrointestinais, capilares e do sistema imunológico). Por isso, os principais efeitos colaterais do uso desses medicamentos são a queda de cabelo, náuseas, aftas, perda de peso e diminuição da imunidade (BRUNTON, 2012).

Um dos medicamentos utilizados na oncologia é a cisplatina, a qual é um antineoplásico que forma ligações cruzadas intrafilamento e interfilamento no DNA, interferindo com sua síntese e função, e também inibindo a transcrição. As principais indicações desse medicamento são para o tratamento de tumor metastático do testículo, carcinoma resistente avançado do ovário, carcinoma resistente avançado da bexiga, carcinoma resistente das células escamosas da cabeça e pescoço. Os principais efeitos colaterais são os mencionados anteriormente (RANG et al., 2012).

2.2. Epidemiologia do câncer

O câncer é considerado um problema de saúde pública em decorrência do crescimento no número de novos casos no Brasil. Com o aumento da expectativa

da vida e uma população envelhecendo mais, os gestores públicos estão preocupados com a necessidade da criação de políticas públicas voltadas para os indivíduos enfermos dessa doença, tendo em vista que esses fatores corroboram para o desenvolvimento dessa doença (BRASIL, 2006; FACINA, 2014).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) (2018), no período compreendido entre 2018/2019 o desenvolvimento de novos casos de câncer será de aproximadamente 600 mil para cada ano, incluindo os casos de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente para ambos os sexos. No mundo, os tipos de câncer com maior incidência são o de pulmão, mama, colorretal, estômago e próstata (FERLAY et al., 2013).

Em adição, é estimado que para o ano de 2018 a incidência de câncer no estado da Paraíba seja próxima de 11.320 novos casos, sendo os tipos mais apontados o de próstata (1.170) e estômago (270) nos homens e mama (880) e colo do útero (370) nas mulheres. Na capital João Pessoa é observado a mesma prevalência dos tipos de câncer mencionados (INCA, 2018).

Alguns tipos de câncer são mais incidentes a depender do gênero, como o de pulmão e próstata no homem e o de mama na mulher. Um estudo realizado em 64.348 domicílios distribuído em todos os estados brasileiros demonstrou que a incidência de câncer era mais acentuada na população idosa (17,1%), atingindo mais as mulheres (2,0%) e pessoas de pele branca (2,6%) (OLIVEIRA et al., 2015).

Em virtude dos dados mencionados e das altas taxas de mortalidade por câncer, justifica-se os estudos e os investimentos no desenvolvimento e testes de fármacos que sejam fortes candidatos a serem antineoplásicos, a exemplo dos compostos mesoiônicos, e também a compreensão mais aprofundada dos mecanismos envolvidos no crescimento das neoplasias.

2.3. Os compostos mesoiônicos

Os compostos mesoiônicos foram sintetizados inicialmente por Fischer e Besthorn em 1882, sendo que recebiam a denominação de “desidroditizona”.

Esses compostos são representados por uma estrutura cíclica com características covalentes e/ou polares (LIRA, 2004).

Segundo alguns autores, os compostos mesoiônicos são definidos como sendo betaínas heterocíclicas (moléculas neutras conjugadas com estruturas dipolares deslocalizadas) planas de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo alfa também está no mesmo plano do anel. Além disso, os elétrons nessas substâncias estão deslocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações essencialmente simples (OLIVEIRA et al., 1996).

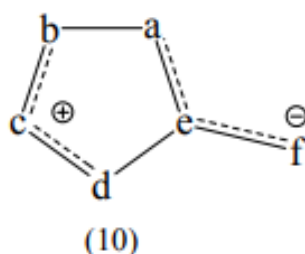


Figura 1. Representação genérica de um composto mesoiônico

*As letras a, b, c, d, e e f são os elementos químicos adicionados na molécula

Os compostos mesoiônicos apresentam várias atividades biológicas, como: antitumoral, anticoagulante, antimicrobiana e anticonvulsivante. Com isso, alguns estudos associam as ações dos compostos mesoiônicos a sua estrutura incomum a outras moléculas, o que permite interações com biomoléculas, a exemplo do DNA e/ou proteínas e capacidade de atravessar membranas biológicas in vivo (FIGUEIRÔA, 2011).

Os compostos mesoiônicos podem ser usados como fonte de partida para a síntese de muitas moléculas através de suas propriedades químicas (como a reação de cicloadição 1,3-dipolar) e físicas (como alto valor de momento de dipolo que apresentam) sendo assim, essas particularidades os destacam como fortes candidatos a novas moléculas com atividade biológica (OLIVEIRA, 2009).

Alguns estudos já têm sido realizados promovendo modificações estruturais a partir da estrutura base (figura 1) e obtido substâncias com diversas atividades. Lira (2004) analisou a atividade cardiovascular do composto mesoiônico 2(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-metóxifenil)-1,3-tiazólio-5-tiolato (40, Figura 3.15) e demonstrou que ocorria o relaxamento dependente de concentração em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos.

Em adição, moléculas heterocíclicas originadas a partir de compostos mesoiônicos apresentaram atividade citotóxica em modelos de tumores sólidos de linhagens celulares humanos e que tal evento relacionava-se com a toxicidade obtida in vitro (CAVALCANTE, 2000).

Por isso, os compostos mesoiônicos são moléculas com ampla atividade biológica e estudos já tem demonstrado que possuem atividade antineoplásica e, assim, se faz necessário o conhecimento de tais estudos para melhor compreensão dessas moléculas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar o levantamento bibliográfico da atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Investigar quais compostos mesoiônicos apresentam atividade antitumoral;
- ✓ Identificar quais os parâmetros que são alterados com o uso dessas substâncias;
- ✓ Analisar possíveis mecanismos de ação antitumoral desses compostos;
- ✓ Observar os modelos experimentais utilizados para a avaliação da atividade antineoplásica.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada em fonte eletrônica acerca dos compostos mesoiônicos e de sua atividade antitumoral.

A revisão bibliográfica caracteriza-se como uma pesquisa exaustiva na literatura disponível utilizando-se de uma metodologia pré-estabelecida, no intuito de fomentar a seleção justificada e a discussão de estudos disponíveis na literatura sobre determinada temática (MORESI, 2003).

4.2. Amostragem

A amostragem desta pesquisa foi fundamentada nos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- a) Critérios de inclusão: estudos que abordassem a atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos publicados em língua portuguesa, inglesa e disponíveis de forma integral para a leitura.
- b) Critérios de exclusão: estudos que não contemplassem outras atividades que não antitumorais dos compostos mesoiônicos ou que não estivessem disponíveis na íntegra para a leitura.

4.3. Instrumentos

A busca nas bases de dados foi realizada utilizando-se descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores elencados para a busca compreenderam: compound, mesoionic, cancer, antitumor e activity. A busca foi efetuada por meio das principais bases de dados que incluíram Pubmed, NCBI, SciELO, Science Direct, Google Acadêmico e o Periódicos da CAPES. Todos os artigos selecionados estavam disponíveis na forma de texto completo e online. Utilizou-se aqueles artigos que relatassem a atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos publicados entre janeiro de 1997 a abril de 2018. Utilizou-se nesse trabalho apenas artigos originais.

4.4. Procedimentos

Para a coleta de dados, inicialmente foi realizada uma leitura exploratória no qual foi feita a leitura prévia dos títulos e resumos dos estudos encontrados no intuito de analisar se estes se encontravam dentro dos critérios de inclusão. Posteriormente, os estudos selecionados para compor a amostra foram acessados na íntegra para sua leitura e análise.

O próximo passo foi realizar a leitura aprofundada desses estudos no intuito de observar as partes mais importantes para o posterior registro das informações retiradas das fontes.

4.5. Aspectos éticos

Este estudo cumpriu com o preconizado pela Norma Brasileira Regulamentadora - NBR nº 6023, no qual estabelece o uso correto de referências bibliográficas. Nesse sentido, este estudo não oferece nenhum risco à sociedade visto que possui exclusivamente finalidade científica e sua coleta de dados não tem o envolvimento de indivíduos. Portanto, todos os autores utilizados nesta pesquisa foram devidamente citados e referenciados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse foi realizado a leitura e condensação dos resultados de quatro artigos publicados entre janeiro de 1997 e abril de 2018, sendo que os mesmos relatavam a atividade antitumoral dos compostos mesoiônicos. Foi possível encontrar a ação descrita de sete compostos diferentes, os quais apresentavam diferenças estruturais entre si, porém, guardavam a característica de pertencerem à classe dos mesoiônicos.

No desenvolvimento tumoral, existem características celulares que são importantes para a instalação e manutenção do câncer, tais como: angiogênese, microambiente favorável, adesão célula-célula e à matriz extracelular, proliferação e diferenciação celular desordenada (SCHULZ, 2007). De acordo com essas características, compostos que interfiram em um ou mais parâmetros descritos podem ser fortes candidatos para estudos relacionados ao tratamento de tumores.

Em adição, as células tumorais se utilizam de mecanismos que alteram o metabolismo celular e promove o aumento da captação da glicose e, assim, eleva a produção de energia, a qual é fundamental para a manutenção da célula. Outra característica da célula tumoral recentemente descrita é a de que elas conseguem escapar das barreiras que evitam a progressão tumoral criadas pelo sistema imunológico, sendo que os mecanismos envolvidos nesse processo estão relacionados a produção de fatores imunossupressores ou pelo recrutamento de células inflamatórias, ambas as ações causando a supressão da função de linfócitos citotóxicos (HANAHA; WEINBERG, 2011).

5.1. Viabilidade celular

A diminuição da viabilidade celular é um importante parâmetro para avaliar a toxicidade de um composto e, conseqüentemente, a atividade antitumoral já que no câncer as células sofrem duplicação desordenada e progressiva e desenvolvem resistência aos mecanismos de morte celular (OTAKE; CHAMMAS; ZATZ, 2012).

Na viabilidade celular é interessante aquelas moléculas com maior seletividade para a linhagem de células tumorais e que diminuam o desenvolvimento utilizando as menores doses. Os ensaios de viabilidade podem ser realizados tanto *in vitro* como *in vivo* e já existem diversos modelos tumorais para essa avaliação (RIBEIRO, 2012; MATSUZAKI et al., 2004)

Utilizando o composto 4-phenyl-5-(4-nitrocinnamoyl)-1,3,4thiadiazolium-2-phenylamine chloride (MI-D) em quatro diferentes tipos de linhagens celulares de melanoma humano (MEWO, MEL-85, SK-MEL e A2058) em função de diferentes tempos de incubação celular (24h e 48h) e diferentes concentrações da substância (2.5 - 75µM), foi observado que o MI-D reduziu a viabilidade das células cancerosas (SENFF-RIBEIRO et al., 2004).

Nas culturas de células MEL-85, a viabilidade das células reduziu aproximadamente 82% quando utilizada na concentração de 75µM após 24h. Já na linhagem celular SK-MEL, o efeito citotóxico foi de 100% utilizando-se a concentração de 75µM após 24h; além disso, após 48h o efeito citotóxico foi máximo em concentrações a partir de 50µM para as linhagens A2058 e MEWO (SENFF-RIBEIRO et al., 2004).

Analizando os efeitos de outros derivados do 1,3,4-thiadiazolium, como o MI-J na viabilidade das células de hepatocarcinoma (Hepg2), observou-se que na concentração de 25µM a viabilidade foi reduzida em 50% após um período de 24h de incubação e análise pelo ensaio de MTT. Em contrapartida, esse efeito não foi observado nos hepatócitos primários (células saudáveis) de ratos que foram usados como grupo controle no experimento (GOZZI et al., 2015) sugerindo baixo efeito hepatotóxico.

Outros compostos derivados de cloretos de 4-fenil-5-(4-X-cinamoil)-1,3,4-thiadiazolium-2-fenilamina, em que o x pode ser OH ou NO₂ também apresentaram atividade antitumoral e citotoxicidade contra carcinoma de Ehrlich e Sarcoma 180 (S180). A administração intraperitoneal de diferentes doses dos compostos em camundongos, observou-se inibição na formação de ascite induzido pelo S180 e crescimento do tumor de Ehrlich. (GRYNBERG; SANTOS; ECHEVARRIA, 1997).

5.2. Crescimento celular

Diferentemente do que ocorre nos tecidos normais, as células cancerosas adquirem capacidade de se autoativar com fatores de crescimento produzidos pela própria célula utilizando sinalização autócrina e estabelecendo um sistema de retroalimentação positiva, onde à medida que a doença evolui, as células se tornam ainda mais independentes de fatores externos e isso favorece o crescimento da massa tumoral (SCHULZ, 2007).

Além disso, elas podem produzir fatores e sinalizar para as células normais próximas ao ambiente tumoral, as quais respondem produzindo fatores de crescimentos. As células tumorais também têm a capacidade de aumentarem a expressão de receptores para esses fatores na membrana e, assim, se tornarem hiper-responsivas mesmo em quantidades normais desses elementos. Outra forma também utilizada é a ativação do crescimento celular sem a interação de ligantes aos receptores, sendo esse mecanismo envolvido com sinalização intracelular constitutiva (HANAHAHAN; WEINBERG, 2011).

Na avaliação do crescimento células e testando o composto mesoiônico MI-D, quatro diferentes linhagens de células de melanoma humano (MEWO, MEL-85, SK-MEL e A2058) foram expostas a concentrações superiores à 10 μ M e constatou-se que o crescimento foi totalmente inibido além de apresentar uma extensiva morte celular. Em adição, o MI-D mostrou-se um importante agente antiproliferativo também em concentrações não-citotóxicas (SENFF-RIBEIRO et al., 2004).

5.3. Adesão celular e morfologia

Modificações na morfologia e na adesão celular são variáveis importantes durante o processo de metástase que podem estar presentes nos mais diversos tipos de câncer. A metástase consiste na disseminação de células cancerosas para tecidos distantes e a posterior adaptação ao novo microambiente tecidual. Para que este processo de metástase ocorra, uma série de eventos complexos é

necessária, e primordialmente, a célula precisa perder a adesão célula-célula e célula-matriz extracelular (NGUYEN; BOS; MASSAGUÉ, 2009)

A morfologia celular também é outro importante parâmetro que deve ser analisado. As células em tecidos saudáveis possuem uma estrutura padrão, enquanto as tumorais, devido às rápidas e constantes divisões mitóticas, perdem sua diferenciação e, conseqüentemente, sua função no tecido. Em síntese, um tumor quando analisado microscopicamente será constituído por arranjos celulares desorganizados de diferentes tamanhos e com margens mal definidas (ALBERTS et al., 2017).

Nos tumores benignos as células ainda preservam semelhanças com as do tecido que a originaram e reproduzem características comuns, sendo denominados de bem diferenciados. As células desse tipo de neoplasia produzem poucos antígenos e apresentam aspecto limitado, causando a compressão de órgãos próximos ao local do seu desenvolvimento. Já os tumores malignos perderam a semelhança com as células do tecido de origem e o seu crescimento é desordenado e com alto grau de invasão a outros tecidos, denominado de pouco diferenciado e com alta produção de antígenos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012; COOPER, 2000)

Em células da linhagem MEL-85, o composto MI-D foi capaz de reduzir a adesão a determinados componentes da matriz extracelular como as lamininas, fibronectinas e o matrigel. Após duas horas de incubação, concentrações acima de 5 μ M reduziram a adesão à laminina para 65%, à fibronectina para 34% e ao matrigel para 71%. Já em relação à morfologia celular, constatou-se que as células da linhagem MEL-85 se tornaram mais arredondadas em relação às células do controle. Ademais, na concentração de 25 μ M do MI-D resultaram no encolhimento de algumas células, que exibiram protusões na membrana plasmática semelhantes aos corpos apoptóticos formados durante o processo de apoptose. Com concentrações de 50 μ M a morfologia de quase todas as células foi alterada, apresentando também intensas massas de cromatina condensada (núcleo picnótico) (SENN-RIBEIRO et al., 2004).

Células MEL-85 também tratadas com o MI-D mostraram reorganização da estrutura do citoesqueleto de F-actina em forma de grânulos periféricos. Essa reorganização pode ter sido responsável pelo rompimento das interações entre as células e a matriz extracelular. (SENFF-RIBEIRO et al., 2004).

Dessa forma os autores observam que esses compostos apresentam ação em pontos importantes no desenvolvimento tumoral, demonstrando assim que eles possuem atividade antineoplásica.

5.4. Morte celular por apoptose e metabolismo

A apoptose é um tipo de morte celular que ocorre por diferentes vias moleculares de ativação. É um processo em que o estímulo gerado na célula leva à fragmentação de seu DNA e suas organelas, para que em seguida as partículas formadas sejam fagocitadas por células especializadas, tais como os macrófagos (ALBERTS et al., 2017). A apoptose pode ser fisiológica (ex. eliminação de células epiteliais, resposta inflamatória, senescência celular) ou patológica (ex. estímulos nocivos – radiação, drogas citotóxicas- morte celular nos tumores) (KUMA et al., 2010).

A utilização de derivados do 1,3,4-thiadiazolium em células da linhagem HepG2 demonstrou que após 24h de tratamento, os compostos MI-J, MI-4F e MI-2,4diF aumentaram as taxas de apoptose nas células em cultura em aproximadamente 12, 9 e 8%, respectivamente. Outras características comuns aos processos apoptóticos também foram observadas como o aumento da vacuolização, encolhimento celular e picnose nuclear após o tratamento com estes derivados (GOZZI et al., 2015)

Também foi relatado que o MI-D afeta o metabolismo mitocondrial, facilitando assim a morte da célula, superando assim a resistência à morte que é característica das células cancerosas. (SENFF-RIBEIRO et al., 2004).

Por fim, ratos machos Wistar que foram tratados oralmente por 12 dias com o composto 3-[4-chloro-3-nitrophenyl]-1,2,3-oxadiazolium-5-olate (Syd-1) apresentaram uma redução considerável do volume e do peso tumoral do tumor

de Walker-256. As amostras do tumor possuíam corpos apoptóticos e elevada expressão de proteínas como a Bax, p53 e caspase-3, além de um concomitante decréscimo da expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-2 (GALLUPO et al., 2016).

Quanto à análise da hepatotoxicidade, o Syd-1 nos experimentos *in vivo* não demonstrou dano hepáticos (GALLUPO et al., 2016), sendo este um resultado diferencial e importante pois um dos principais efeitos colaterais dos medicamentos antineoplásicos existentes na clínica é o dano hepático, de modo que isso limita o uso de determinados medicamentos em pacientes (KUMA et al., 2010; RANG et al., 2012).

6. CONCLUSÃO

Os principais compostos encontrados foram o MID, MI-J, Syd-1 e derivados do 4-fenil-5-(4-X-cinamoil)-1,3,4-tiadiazolium-2-fenilamina ($x=OH$ ou NO_2). Estudos têm evidenciado a atividade antineoplásica desses compostos sintéticos, mostrando a sua ação na redução da viabilidade celular, interferindo na adesão das células e induzindo a morte celular por meio da apoptose, tornando-os moléculas promissoras para serem acrescentados ao arsenal dos atuais medicamentos utilizados na terapia do câncer.

Os mecanismos de ações propostos para esses compostos relacionavam-se com a indução da morte celular por apoptose, alteração do citoesqueleto, diminuição de adesão à matriz extracelular e alteração do metabolismo bioquímico.

Os principais modelos utilizados foram utilizando células de câncer melanoma, Sarcoma 180, Tumor de Walker-256, Tumor de Ehrlich e células de hepatocarcinoma, sendo esses modelos empregados no estudo de novas moléculas com potencial atividade antineoplásica.

Mediante a importância e urgência em descobrir novas moléculas capazes de controlar o desenvolvimento de tumores, estudos mais incisivos e frequentes desses compostos mesoiônicos são de notória importância, os quais tem se

demonstrado com poucos efeitos hepatotóxicos e com múltiplas ações nas células tumorais.

Desta forma, a ampliação do conhecimento dos mecanismos de ação, o a determinação da toxicidade e a escolha de formas farmacêuticas viáveis para esses compostos irá contribuir para o avanço no tratamento do câncer bem como o bem-estar da sociedade de um modo geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia molecular da célula**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **A situação do câncer no Brasil**. Brasília, 2006.

BRUNTON, L. L. **GOODMAN & GILMAN: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAVALCANTE, M. F.; OLIVEIRA, M. C. C.; VELANDIA, J. R.; ECHEVARRIA, A. Síntese de 1,3,5-triazinas substituídas e avaliação da toxicidade frente a *Artemia salina* leach. **Química Nova**, v. 23, n.1, 2000.

COOPER, G. M. **The cell: A molecular approach**. Sunderland: 2000.

DAGLI, M. **Disseminação linfática do tumor de Ehrlich: estudo experimental**. São Paulo – SP, 1989. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

EDWARDS, B. K.; NOONE, A. M.; MARIOTTO, A. B.; SIMARD, E. P.; BOSCOE, F. P.; S. HENLEY, J.; JEMAL, A.; CHO, H.; ANDERSON, R. N.; KOHLER, B. A. EHEMAN, C. R.; WARD, E. M. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2010, Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival Among Persons With Lung, Colorectal, Breast, or Prostate Cancer. **Wiley Online Library**, 2013.

FACINA, T. **Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil**. Resenha (ISBN 978-85-7318-236-1). Rio de Janeiro, 2014.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**. France, 2013.

FIGUEIRÔA, J. A. **Síntese e caracterização de novos compostos mesoiônicos e derivados dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato**. João Pessoa, 2011. Dissertação. Universidade Federal da Paraíba.

GALUPPO, L. F.; LIVERO, F. A. R.; MARTINS, G. G.; CARDOSO, C. C.; BELTRAME, O. C.; KLASSEN, L. M. B.; CANUTO, A. V. S.; ECHEVARRIA, A.; TELLES, J. E. Q.; KLASSEN, G.; ACCO, A. Sydhone 1: A Mesoionic Compound with Antitumoral and Haematological Effects In Vivo. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 119, pág. 41 –5, 2016.

GOZZI, G. J.; PIRES, A. D. R. A.; VALDAMERI, G.; ROCHA, M. E. M.; MARTINEZ, G. R.; NOLETO, G. R.; DI, P. A. Selective Cytotoxicity of 1, 3, 4-Thiadiazolium Mesoionic Derivatives on Hepatocarcinoma Cells (HepG2). **PloS one**, v. 10, n. 6, 2015.

GRYNBERG, N.; SANTOS, A. C.; ECHEVARRIA, A. Synthesis and in vivo antitumor activity of new heterocycles derivatives of 1,3,4-thiadiazolium- 2-aminide class. **Anti-Cancer Drugs**. v. 8, p.88– 91, 1997.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, p. 646-674, 2011.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Incidência de Câncer no Brasil para 2018**. Rio de Janeiro: Inca, 2018.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **O que é o câncer?** Brasil. Ministério da Saúde. 2017. Acesso em: 20/07/2018. <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Tratamento: radioterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea. Acesso em 06/05/2018. <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento>>.

KIER, L. B.; ROCHE, E. B. Medicinal chemistry of the Mesoionic Compounds. **Journal Pharmaceutical Science**, v. 56, p.148– 169, 1967.

KUMA, V; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran. Bases patológicas das doenças**. 8ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.

LIRA, B. F. **Síntese e caracterização de novos derivados mesoiônicos para a aplicação de óptica não-linear e atividade biológica.** Recife, 2004. p. 344. Tese de doutorado – Universidade Federal de Pernambuco.

MATSUZAKI, P. **Avaliação dos efeitos do extrato etanólico, resíduo butanólico e resíduo aquoso de *Pfaffiapaniculata* sobre o crescimento do tumor de Ehrlich em suas formas ascítica e sólida.** São Paulo – SP, 2004. Dissertação. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Universidade de São Paulo.

MORESI, E. (Organizador), **Metodologia de Pesquisa**, Universidade Católica de Brasília, 2003.

NGUYEN, D. X.; BOS, P. D.; MASSAGUÉ, J. Metastasis: from dissemination to organ--specific colonization. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, p. 274-284, 2009.

OLIVEIRA, C. S. **Síntese, caracterização e avaliação farmacológica de novos Compostos Mesoiónicos.** João Pessoa, 2009. Dissertação. Universidade Federal da Paraíba

OLIVEIRA, M. B.; MILLER, J.; PEREIRA, A. B.; GALEMBECK, G. L.; MOURA, S. A. M. Phosphorus, sulfur, silicon and the related elements. **Chemical Physics Letters**, v. 257, n. 5-6, p. 639-646, 1996.

OLIVEIRA, M. M.; MALTA, D. C.; GUAUCHE, H.; MOURA L.; AZEVEDO E SILVA, G. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2015.

OTAKE, A. H.; CHAMMAS, R.; ZATZ, R. Câncer: Novos alvos para tratamento. **Ciência Hoje**, v.38, n. 223, p. 28-33, 2012.

PAIVA, R. R.; FIGUEIREDO, P. T. S.; LEITE, A. F.; NASCIMENTO, L. A.; MELO, N. S.; GUERRA, E. N. S. Ressonância Magnética no diagnóstico do Câncer de boca: revisão da literatura e relato de caso. **Revista Clínica de Pesquisa em Odontologia**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 129-134, maio/ago, 2009.

PORTUGAL, L. M. **Avaliação da eficácia antitumoral e toxicidade de lipossomas pH-sensíveis de circulação prolongada contendo cisplatina no tratamento de camundongos portadores de tumor ascítico de Ehrlich.** Belo Horizonte, 2012. Tese para obtenção do título de Doutor. Centro de Pesquisas René Rachou.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2012.

SAFARZADEH, E.; SHOTORBANI, S. S.; BARADARAN, B. Herbal medicine as inducers of apoptosis in câncer treatment. **Advances Pharmaceutical Bulletin**, v.4 , n.1, p.421-7, 2014.

SAITO, R. D. F.; LANA, M. V. G.; MEDRANO, R. F.; CHAMMAS, R. Fundamentos de oncologia molecular. 1ª ed. São Paulo: **Atheneu**; 2015.

SENFF-RIBEIRO, A.; ECHEVARRIA, A.; SILVA, E. F.; VEIGA, S. S.; OLIVEIRA, M. B. M. Antimelanoma activity of 1,3,4-thiadiazolium mesoionics: a structure–activity relationship study. **Anti-Cancer Drugs**, v. 15, n.3, p. 269– 275. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. [<http://www.who.int/>]. Cancer key facts [acesso em 27 de jun 2018]; Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.